

Índice

1. Resumo/abstract	4
2. Introdução	5
3. Materiais e métodos	7
4. Epidemiologia da alergia alimentar	8
4.1. Aspectos gerais	8
4.2. Diferenças geográficas	9
4.3. Limitações no conhecimento da verdadeira prevalência	9
5. Mecanismos fisiopatológicos da alergia alimentar	11
5.1 O papel da barreira mucosa do sistema digestivo	11
5.2 Mecanismos imunológicos da alergia alimentar	13
5.3 Alergénios alimentares	14
6. Alimentos vegetais	16
6.1. Alergénios de origem vegetal	16
6.2. Alergia a alimentos vegetais específicos	19
6.2.1. Alergia ao amendoim	19
6.2.2. Alergia aos frutos de casca rígida	22
6.2.3. Alergia aos cereais	22
6.2.4. Alergia aos frutos frescos e vegetais	24
6.2.5. Alergia às leguminosas	25
6.2.6. Alergia às sementes	28

6.2.7.	Alergia às especiarias/condimentos	29
7.	Manifestações digestivas da alergia alimentar.....	30
7.1.	Clínica da alergia alimentar	30
7.2.	Manifestações digestivas da alergia alimentar	30
7.2.1.	Alergia IgE mediada.....	30
7.2.1.1.	Hipersensibilidade imediata.....	30
7.2.1.2.	Síndrome Oral Alérgico	31
7.2.2.	Alergia mediada por IgE e por células	31
7.2.2.1.	Esofagite eosinofílica.....	31
7.2.2.2.	Gastroenterite eosinofílica	34
7.2.3.	Alergia mediada por células	35
7.2.3.1.	Enterocolite induzida pelas proteínas alimentares	35
7.2.3.2.	Proctocolite induzida pelas proteínas alimentares	38
7.2.3.3.	Doença celíaca	38
7.3.	Dificuldades diagnósticas	39
8.	Terapêutica da alergia alimentar	41
8.1.	Evicção alimentar	41
8.2.	Tratamento do episódio agudo	42
8.3.	Tratamento das formas de alergia não IgE mediada.....	42
8.4.	Terapêuticas em estudo	44
8.4.1.	Terapêuticas alergénio-específicas.....	44
8.4.2.	Terapêuticas não alergénio-específicas	46

8.4.3. Perspetivas futuras no tratamento da alergia alimentar.....	46
9. Conclusão.....	48
10. Agradecimentos.....	49
11. Bibliografia.....	50

1. Resumo/abstract

Resumo

A alergia alimentar define-se como uma resposta imunológica adversa a um alimento. É considerada um importante problema de saúde pública, principalmente nos países ocidentais, onde a sua incidência está a aumentar. A sua prevalência é difícil de determinar, mas estima-se que afete cerca 1 a 2% da população mundial. A clínica da alergia alimentar é sistémica e muito variada. Do ponto de vista imunopatológico, a maioria das reações são decorrentes de hipersensibilidade mediada por Imunoglobulina E (IgE). Mais raramente, a alergia não é mediada por IgE e a sua imunofisiopatologia é ainda pouco conhecida. São reconhecidas distintas entidades clínicas que afetam o sistema digestivo, como os distúrbios intestinais eosinofílicos (mediados por IgE e por células), a enterocolite e proctocolite induzidas pelas proteínas alimentares e a doença celíaca (que ocorrem por mediação celular). Atualmente, a terapia da alergia alimentar consiste, essencialmente, na evicção do alimento causal e no tratamento farmacológico dos episódios agudos. Neste artigo, será apresentado um resumo sobre o que tem sido publicado relativamente a dados epidemiológicos e imunopatologia da alergia alimentar, manifestações digestivas da alergia alimentar e análise das dificuldades diagnósticas que impõem, assim como as opções terapêuticas disponíveis no tratamento da alergia alimentar, dando especial enfoque aos alergénios de origem vegetal.

Palavras-chave:

Hipersensibilidade alimentar, Alergia IgE-mediada, Alergia não mediada por IgE, Alergénios vegetais, Sintomas digestivos

Abstract

Food allergy is defined as an adverse immunologic response to one food. It is considered a major public health problem, especially in western countries, where its incidence is increasing. Its prevalence is difficult to calculate, but is estimated to affect approximately 1-2% of the world population. Allergic reactions represent a large array of systemic symptoms. Most of the allergic reactions are immunoglobulin E (IgE) mediated. Rarely, allergies are non-IgE-mediated, but its immunopathophysiology is still poorly known. Distinct clinical entities affecting the digestive system are recognized, such as the eosinophilic gastroenteropathies (resulting from a combined mechanism of IgE and non-IgE), food protein-induced enterocolitis syndrome, food-induced proctocolitis and celiac disease (cell-mediated). Currently, the management of this disease is based on allergen avoidance and pharmacological treatment of acute symptoms. This article reviews recent published data about epidemiological and immunopathology aspects of food allergy, digestive symptoms and the analysis of diagnostic difficulties underneath and the therapeutic options in food allergy, giving particular attention to plant food allergens.

Keywords:

Food hypersensitivity, IgE-mediated allergy, Non-IgE mediated allergy, Plant food allergens, Digestive symptoms

2. Introdução

A alergia alimentar é um dos problemas alérgicos mais comuns (1) e define-se como uma reação adversa a um alimento (2-4), resultante de uma resposta imunológica reprodutível

após exposição ao mesmo (5-7). Distingue-se das reações adversas não-imunológicas, que advêm de causas metabólicas (cujo exemplo mais conhecido é a intolerância à lactose), farmacológicas (resultante de compostos químicos presentes em certos alimentos), tóxicas (por contaminação alimentar), fisiológicas ou psicológicas (5).

A alergia alimentar pode ser mediada por Imunoglobulina E (IgE) ou ser não IgE mediada (2, 3, 5, 6, 8), ou resultar da combinação de ambos os mecanismos (2). A alergia IgE mediada resulta em reações de hipersensibilidade imediata, causando desde asma, rinite, urticária, dermatite atópica e sintomas intestinais (5), a reações graves que podem comprometer a vida (9). A alergia não IgE mediada engloba os distúrbios gastrointestinais eosinofílicos, enterocolite e proctocolite induzidas pelas proteínas alimentares e a doença celíaca (5).

Apesar de qualquer alimento poder causar alergia alimentar (10), cerca de 90% das reações são causadas por um conjunto de oito alimentos: leite de vaca, ovo de galinha, amendoim, frutos de casca rígida, peixe, marisco, soja e trigo (6, 7, 11). Na criança, os mais importantes são o ovo, o leite de vaca, a soja, o amendoim e os frutos de casca rígida, enquanto no adulto predomina a alergia a estes dois últimos, bem como ao marisco e ao peixe (12).

Nos últimos anos, tem-se verificado um aumento da prevalência das alergias alimentares (1-4, 6, 7, 9, 10, 13-20), especialmente em países desenvolvidos (7, 19), associado também a um aumento da duração das alergias (1), dos custos com cuidados de saúde (20) e do número de hospitalizações (17, 19, 20). A anafilaxia causada por alimentos ocorre em 3/100.000 indivíduos por ano, sendo causada, maioritariamente, por um grupo restrito de alimentos: frutos de casca rígida e amendoim (13, 21, 22). A alergia alimentar é considerada, por vários autores, um problema de saúde pública (10, 20, 23, 24), sendo uma

patologia com grande impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes (18, 25, 26), até superior ao da diabetes insulino-dependente em crianças (6). Este facto deve-se, entre outros fatores, à possibilidade iminente de ocorrência de reações anafiláticas e às muitas limitações que aqueles sofrem no seu dia a dia (7).

Contudo, alguns aspetos desta importante patologia não são totalmente conhecidos e serão matéria de estudo da presente revisão. Salienta-se o facto de a verdadeira prevalência das alergias alimentares ser de difícil determinação (4, 6, 7, 10), os mecanismos imunopatológicos das formas de alergia não mediadas por IgE e dos fatores que limitam a aquisição de tolerância não estarem totalmente esclarecidos, para além da circunstância de não existir nenhuma terapêutica que permita, de forma inequívoca, modificar a história natural desta doença, sendo a única opção atual a evicção alimentar ou, em casos excepcionais, a indução de tolerância (19).

3. Materiais e métodos

Foi realizada pesquisa na base de dados MEDLINE, no dia 14 de julho de 2014, com a seguinte clinical query: «("Plants"[Mesh] AND "Food Hypersensitivity"[Mesh]) OR ("Digestive System"[Mesh] AND "Food Hypersensitivity"[Mesh])». Foram escolhidos artigos escritos nos últimos 5 anos e em língua inglesa. Deste modo, foram obtidos 922 artigos, dos quais 134 foram seleccionados pelo título. Posteriormente, destes, foram seleccionados 51 pelo resumo.

Foi, ainda, feita uma pesquisa livre, na referida base de dados, com a seguinte clinical query: «food allergy and gastrointestinal», para obtenção de artigos recentes, ainda sem termo

MESH atribuído. Foram obtidos 26 artigos, dos quais foram selecionados 4 pelo título e, destes, foram escolhidos 2 pelo resumo.

4. Epidemiologia da alergia alimentar

4.1. Aspectos gerais

De um modo geral, estima-se que a alergia alimentar afete cerca de 1 a 2% de toda a população mundial (16) e que uma em cada vinte crianças tenha tido ou tenha atualmente, uma ou mais alergias alimentares (20).

A prevalência desta patologia é maior na criança do que no adulto (18). O início ocorre, geralmente, na infância, mais especificamente nos dois primeiros anos de vida, sendo o pico de incidência máximo no primeiro ano de vida, cerca de 7%, diminuindo depois para 2 a 4% (27).

Como referido, tem-se verificado um aumento da prevalência da alergia alimentar. Nos Estados Unidos da América (EUA), por exemplo, entre os anos de 1997 e 2007, o aumento da prevalência autorreportada em crianças de todas as idades foi de 18%. Também se verificou um aumento da prevalência da alergia cutânea ou eczema, enquanto a das alergias respiratórias se manteve estável e a da rinite alérgica, por sua vez, diminuiu (9).

Para além da conhecida hipótese da higiene, outros possíveis contribuintes para este aumento são o uso crescente de ingredientes exóticos e étnicos na confeção alimentar, para além do aumento da exposição aos alergénios por via não alimentar (12), nomeadamente, a exposição a trigo e a sésamo por contato com produtos de cosmética (10, 12).

4.2. Diferenças geográficas

A lista de alergénios alimentares mais frequentes difere de país para país, sendo influenciada por fatores geográficos e pelos hábitos dietéticos locais (14, 28). A título de exemplo, no Mediterrâneo, predomina a alergia a frutos de casca rígida e a frutos frescos, especialmente os pertencentes à família *Rosaceae* (como a maçã, morango e pêsego) e o kiwi (29). Por sua vez, um estudo realizado nos EUA, entre junho de 2009 e fevereiro de 2010, revelou que os alergénios alimentares mais frequentes foram o amendoim (25,2%), o leite de vaca (21,1%) e o marisco (17,2%) (19).

O maior consumo de um determinado alimento num país torna mais provável a sua sensibilização e como exemplos salienta-se o facto de a alergia a soja ser frequente no Japão, a alergia ao amendoim na França, Reino Unido e América do Norte, e o facto de a alergia ao sésamo ser comum em Israel (28).

Dos oito alergénios alimentares mais comuns, a alergia ao leite de vaca, ovo, trigo, frutos de casca rígida, peixe e marisco é mais prevalente no norte da Europa, enquanto a alergia a soja e amendoim é mais frequente na Europa ocidental (20).

4.3. Limitações no conhecimento da verdadeira prevalência

Tem sido difícil obter a prevalência exata da alergia alimentar (4, 6, 7, 10). Alguns dos motivos para que tal aconteça são a falta de consenso entre os estudos, a falta de uniformidade entre as metodologias desenvolvidas (12) e o facto de os estudos se focarem, exclusivamente, nos alergénios mais comuns (6).

O método de diagnóstico influencia os resultados e limita a comparação entre estudos: alguns baseiam-se na alergia autorreportada ou na presença de história clínica sugestiva; outros medem a sensibilização ao alergénio por testes cutâneos ou doseamento de IgE específica (20); enquanto poucos utilizam o *gold standard* no diagnóstico da alergia

alimentar, isto é, prova de provocação oral, duplamente cega, controlada com placebo (DBPCFC - *double-blind, placebo-controlled food challenge*) (10). Uma meta-análise (20) reuniu dados de 50 estudos com o objetivo de avaliar a prevalência, na Europa, da alergia aos oito alergénios alimentares mais comuns, revelando as disparidades que existem, de acordo com os diferentes métodos de diagnóstico de alergia. (Tabela 1)

A ocorrência de reações não mediadas por IgE pode ser uma das causas da discrepância que surge nas prevalências obtidas por história clínica ou por teste cutâneo, por exemplo. Para além disso, outro fator limitativo é a falta de uniformidade nos pontos de corte estabelecidos para o diagnóstico da alergia, nos testes cutâneos e no doseamento de IgE específica (20).

Tabela 1 – Prevalência da alergia aos oito alimentos mais comuns

		Alergénios							
		Leite de vaca	Ovo	Trigo	Soja	Amendoim	Frutos de casca rívida	Peixe	Marisco
Método de estabelecimento do diagnóstico	Alergia autorreportada (ao longo de toda a vida)	6,0%	2,5%	3,6%	-	0,4%	1,3%	2,2%	1,3%
	Alergia autoreportada (num dado momento)	2,3%	1,5%	1,5%	1,5%	1,7%	1,8%	0,6%	0,7%

Teste cutâneo positivo	0,3%	0,8%	0,7%	-	1,7%	0,6%	0,6%	-
IgE específica positiva	4,7%	3,6%	3,9%	3,2%	8,6%	-	0,7%	-
PPO positiva	0,6%	0,2%	0,1%	0,3%	0,2%	0,5%	0,1%	0,1%
História de alergia ou PPO positiva	1,6%	1,0%	0,3%	-	1,6%	0,1%	0,1%	-

PPO- Prova de provocação oral;

Adaptado de Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(8):992-1007.

5. Mecanismos fisiopatológicos da alergia alimentar

5.1 O papel da barreira mucosa do sistema digestivo

O trato gastrointestinal é o maior órgão imunológico do organismo (6) e está exposto a inúmeras proteínas exógenas, nomeadamente, os diferentes antígenos alimentares diariamente ingeridos e a própria flora comensal. Em condições normais, é pequena a quantidade de antígenos que atravessa o epitélio e dá-se uma *downregulation* do sistema imunitário, em que a resposta é suprimida para esses antígenos. Ocorre o que é denominado de tolerância oral (5), um processo ativo caracterizado pela supressão de resposta imunológica

celular ou humoral (7) e que resulta de uma complexa interação entre células T reguladoras (Treg), células dendríticas (*dendritic cells* - DC) e células T *natural killer* (NK) (2).

Precedendo o epitélio, a primeira linha de defesa que impede a interação de antígenos com o *Gut associated lymphoid tissue* (GALT) é formada por oligossacarídeos da mucina, peptídeos antimicrobianos (7), como lisozimas e defensinas (30), e pela IgA secretora produzida por plasmócitos locais (30).

A barreira epitelial do intestino é composta por uma camada única de células epiteliais colunares, dentro das quais se inclui um subtipo, as células M, que recobrem as placas de Peyer (4). Para além de proteção física, o epitélio contribui também para a homeostasia do intestino, ao secretar citocinas e ao produzir outros fatores (30) que podem influenciar a resposta das DC presentes no estroma. A mucosa intestinal é ricamente povoada por linfócitos (T CD4⁺ e CD8⁺, Treg e células B), macrófagos e eosinófilos (4).

Caso o antígeno consiga penetrar estas barreiras, é detetado pelas células apresentadoras de antígenos e são várias as condicionantes que vão determinar a resposta que estas células irão promover (7), isto é, se vão induzir imunidade através do processamento e apresentação dos antígenos às células efetoras T ou, em alternativa, promover tolerância, pela indução de células Treg.

Acredita-se que a ocorrência de alergia alimentar resulte de uma perda ou de uma falha na indução da tolerância oral (2), numa fase precoce da vida (3). Numa pessoa com alergia alimentar, o sistema imunológico é ativado e gera uma resposta do tipo Th2 que, como já se disse anteriormente, pode originar sintomatologia grave.

Constatou-se a presença de alguns fatores que poderão explicar a maior propensão à sensibilização alimentar que se verifica nos primeiros anos de vida, inerentes ao facto de a maturação do intestino só estar completa alguns anos após o nascimento (7). A salientar,

verifica-se uma secreção mais reduzida de ácido gástrico e de mucina, um aumento da permeabilidade da mucosa intestinal e uma estimulação excessiva da produção de IgE pela introdução precoce do alergénio (3).

5.2 Mecanismos imunológicos da alergia alimentar

Na maioria dos casos, a alergia resulta de uma reação de hipersensibilidade imediata mediada por IgE. Os acontecimentos têm início pelo contacto do alergénio com as DC, com estimulação da produção de citocinas do perfil Th2, como a interleucina (IL) 4 e IL-13 por linfócitos T CD4⁺ (Figura 1.1) (7), que, por sua vez, vão promover a secreção de anticorpos do tipo IgE específica por plasmócitos (Figura 1.2) (3). Estes anticorpos vão ocupar um recetor de alta afinidade presente na superfície de mastócitos e basófilos (Figura 1.3).

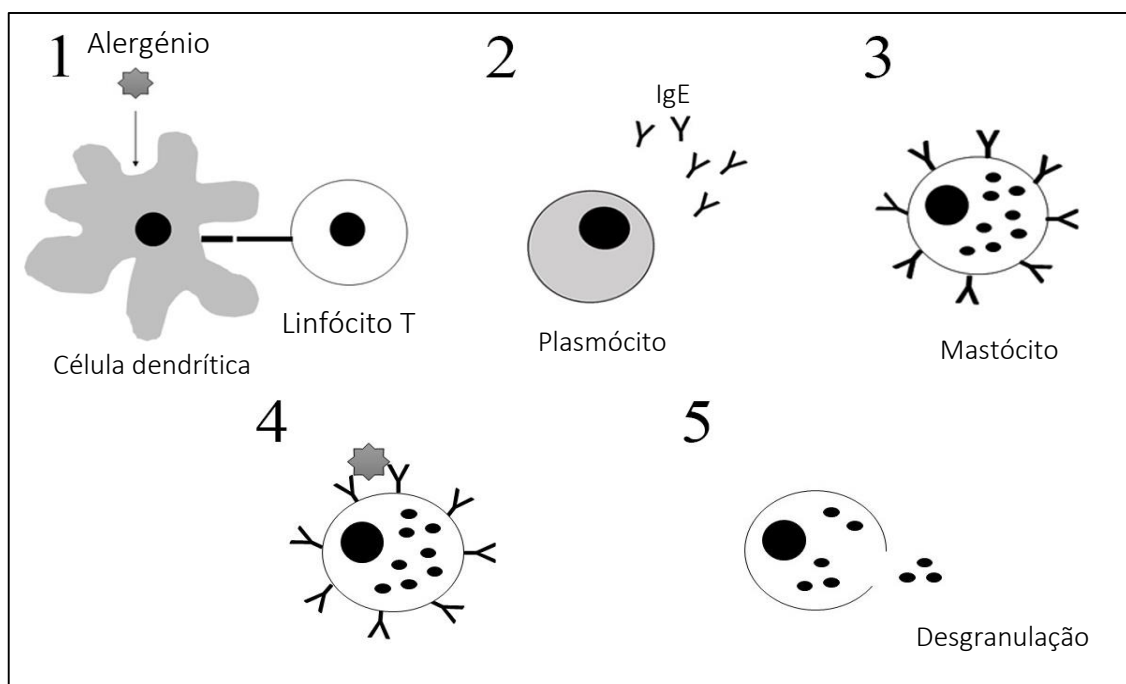


Figura 1 -Sequência de acontecimentos na fisiopatologia da alergia alimentar mediada por IgE.

Em contactos posteriores com o alergénio, ocorre desgranulação das referidas células, com libertação de mediadores inflamatórios previamente formados e neoformados (Figuras

1.4 e 1.5), de que se destaca a histamina, os leucotrienos e as prostaglandinas, resultante da ligação do alergénio aos anticorpos presentes na superfície celular (12). Da ação vasodilatadora, muco-secretora e contração do músculo liso provocada por estes mediadores, surgem os sintomas imediatos da alergia (3).

Por sua vez, a alergia alimentar não mediada por IgE ocorre por mediação celular, principalmente por ação de linfócitos T e eosinófilos, resultando em sintomatologia que tem início entre seis a oito horas após a ingestão do alimento causal (8). A fisiopatologia das síndromes que afetam o sistema digestivo serão, à frente, discutidas individualmente.

5.3 Alergénios alimentares

Um alergénio pode ser definido como uma molécula capaz de causar uma reação alérgica (31). Geralmente, são glicoproteínas, solúveis em água e com baixo peso molecular, que varia entre os 10 e os 70 kDa (3).

A ocorrência ou não de alergia depende da estrutura da proteína, da dose de alergénio com que o indivíduo contata e da sua suscetibilidade genética (12). Dentro da estrutura, os determinantes mais importantes são os que conservam a sua estabilidade durante o processamento e digestão do alimento (14, 31), uma vez que os alergénios resistentes terão maior probabilidade de atingir a mucosa intestinal e de afetar o sistema imunológico (28). O processamento alimentar pode diminuir a alergenidade de um alergénio por destruição dos epítomos, por exemplo, ou aumentá-la, por formação de neoepítomos ou por diminuição da digestibilidade, induzida por alterações na matriz do mesmo (32).

Importa distinguir dois tipos de alergénios alimentares: os alergénios completos, ou de classe I, e os alergénios incompletos, ou de classe II (31, 32). Os primeiros são alergénios capazes de induzir sensibilização pelo trato gastrointestinal e de despoletar uma reação alérgica (12). São exemplos de antigénios completos os antigénios Ara h 2 e Ara h 6 do

amendoim (14), bem como os principais alergénios presentes no leite de vaca, no ovo e no peixe (12). São proteínas resistentes ao calor e à digestão proteolítica (32), e têm, geralmente, maior potencial de causar uma reação alérgica grave (12, 14, 33, 34). Genericamente, as crianças são mais frequentemente sensibilizadas a este tipo de alergénios (12).

Os alergénios de classe II são pouco imunogénicos, lábeis e, portanto, com reduzida capacidade de causar sensibilização por via oral (12, 34). A sensibilização é secundária a mecanismos de reação cruzada, ou seja, estes alergénios são capazes de despoletar uma reação alérgica caso estejam previamente presentes IgEs com capacidade de os ligar (3, 12, 14, 32). Os adultos são mais sensibilizados a alergénios incompletos (12, 34) e as manifestações clínicas são habitualmente ténues, com exceção das alergias cruzadas entre pólen de bétula e alimentos da família *Apiaceae* (como a cenoura) ou soja, que podem despoletar reações sistémicas graves (33). Contudo, é importante referir que, em alguns casos, é difícil a distinção entre a classe I e a classe II (14).

A alergia cruzada resulta da presença de proteínas similares em diferentes alimentos, devido a uma origem filogenética comum. É possível, por exemplo, que doentes alérgicos ao amendoim apresentem também sensibilização aos frutos de casca rígida e a outras leguminosas como a ervilha, o feijão, o tremçoço e a lentilha (12, 13). Não obstante, a ocorrência de sensibilização a mais do que um alergénio não implica, necessariamente, uma maior gravidade clínica (34).

5.4 Limitações no conhecimento da fisiopatologia da alergia alimentar

Apesar de alguns avanços na compreensão da fisiopatologia da alergia alimentar, ainda não se conhece o mecanismo exato de aquisição de tolerância oral, nem se sabe como uma quebra neste processo resulta em alergia alimentar (2). Acredita-se que a migração das DC para os gânglios linfáticos mesentéricos, que drenam todo o sistema digestivo, seja uma

das etapas necessária para o desenvolvimento da tolerância oral (4), uma vez que a indução de tolerância não ocorre em modelos animais nos quais esta estrutura está ausente (2). O recetor CCR7 também poderá estar envolvido na aquisição de tolerância oral, pois é necessário para a migração de DC da lâmina própria para os gânglios linfáticos (7).

Os fatores ambientais que poderão ter mais influência no desenvolvimento de alergia são os hábitos dietéticos, a flora intestinal ou a interação entre ambos (4). A flora intestinal tem um papel imunomodulador no GALT, nomeadamente pelo desenvolvimento de células B reguladoras, podendo a sua diminuição estar associada à ocorrência de várias patologias, como a alergia alimentar (30).

Também a genética tem implicações, o que se comprova pelo facto de serem encontrados casos de alergia alimentar com agregação familiar e de se verificar uma elevada concordância entre gémeos monozigóticos com alergia ao amendoim, de 64%, que se contrapõe a uma concordância de 7% em gémeos dizigóticos (7).

Para concluir, outro facto que carece de compreensão na fisiopatologia da alergia alimentar é como a perda de tolerância permite a ocorrência de diferentes mecanismos de alergia IgE e não IgE mediada (2).

6. Alimentos vegetais

6.1. Alergénios de origem vegetal

Os alimentos de origem vegetal são de extrema importância, porquanto constituem a principal fonte de alergia alimentar em crianças mais velhas e adultos (29). A alergia aos alimentos vegetais é muito complexa, com manifestações variadas e de gravidade diversa, facto que é atribuído às diferentes propriedades dos alergénios (14).

A maioria dos alergénios de origem vegetal pertence a um de três grupos de famílias de proteínas: superfamília das prolaminas, superfamília cupim e a família das proteínas *pathogenesis-related* 10 (PR-10) (3, 24, 31), cujo antígeno mais conhecido é o Bet v 1 da bétula (35).

A primeira superfamília constitui o mais vasto grupo de alergénios de origem vegetal, contendo alergénios de leguminosas, frutos de casca rígida, cereais, frutos frescos e vegetais (3, 15). Inclui proteínas de armazenamento dos cereais e as *lipid transfer protein* (LTP), os principais alergénios dos frutos pertencentes à família *Rosaceae*. São alergénios resistentes ao calor e à digestão (34-37), pelo que são possíveis causadores de reações alérgicas graves (36). A sequência de aminoácidos é pouco semelhante entre os constituintes deste grupo (31, 34), mas partilham alguns aspetos da estrutura secundária (15).

As LTP são uma causa importante de alergia alimentar primária em adultos residentes na região do Mediterrâneo (37), estando presentes em vegetais, frutos de casca rígida, sementes, pólen e, maioritariamente, na casca de frutos frescos, em especial o pêssigo, a maçã e a cereja (34). São proteínas cuja principal função é o transporte de fosfolípidos e ácidos gordos (38) dos lisossomas para as mitocôndrias (35) e acredita-se que tenham um papel de defesa contra fitopatógenos nas plantas (15, 16, 37). Podem ser divididas em duas classes: as específicas de certas classes de fosfolípidos e as que são capazes de ligar várias classes de fosfolípidos, os chamados *nonspecific* LTP (nsLTP), e crê-se que apenas estes últimos tenham atividade alérgica (15).

Dos pacientes sensibilizados a LTP, 4,6% a 100% possuem IgE específica a Pru p 3 (15, 37, 39), um alergénio do pêssigo, que constitui a causa mais comum de alergia em Espanha, Itália e Portugal. A ingestão de LTP pode causar sintomatologia localizada à cavidade oral, mas, ao contrário de outros grupos de alergénios como as PR-10, são capazes

de causar reações alérgicas graves (15). A alergia a LTP apresenta a particularidade de necessitar, em 40% dos casos (29), da presença de um cofator como, por exemplo, a toma de anti-inflamatório não esteróide, o consumo concomitante de álcool ou a realização de exercício, para se manifestar clinicamente com gravidade (37).

Por sua vez, a superfamília Cupim inclui as proteínas de armazenamento dos cereais do tipo globulinas 7S, também denominadas vicilinas, e as globulinas 11S, ou leguminas. O primeiro grupo inclui o alergénio Ara h1 e o segundo inclui o Ara h3, ambos antigénios importantes do amendoim (3, 24, 31, 36).

As proteínas PR-10 têm um tamanho pequeno (3), uma sequência de aminoácidos muito variável (34) e são sensíveis ao calor e à digestão proteolítica (34).

Outra importante família é a das Profilinas, um grupo muito conservado, presente em pólenes e numa grande variedade de alimentos (38). As proteínas pertencentes a esta família partilham elevada homologia de sequências de aminoácidos (31, 34-36, 38), o que faz com que tenham elevada propensão para causar reações cruzadas (38), em especial em doentes alérgicos a pólen, originando a Síndrome Oral Alérgico (SOA). Como antigénios de classe II que são (3), são sensíveis ao calor e à ação de proteases (3, 34).

O padrão de sensibilização a estes principais grupos de alergénios varia entre diferentes regiões da Europa, possivelmente pelo diferente padrão de exposição a pólenes, em associação com as inerentes diferenças genéticas e culturais de cada população. Em Portugal e Espanha, a sensibilização ao grupo PR-10 é muito baixa, o que pode ser explicado pelo facto de ser igualmente rara a presença de bétulas. Nestes países, prevalece a sensibilização a LTP, seguida da sensibilização a profilinas. Por sua vez, na Europa central e do norte, ocorre o inverso, predomina a sensibilização a PR-10 (ocorrendo reação cruzada entre pólen de bétula e frutos da família *Rosaceae*) e a sensibilização a LTP é quase inexistente (34).

6.2. Alergia a alimentos vegetais específicos

6.2.1. Alergia ao amendoim

O amendoim é um alimento pertencente à família das leguminosas (24), extensamente consumido em todo o mundo (12, 38) e com grande aplicabilidade, tanto na indústria alimentar, como noutros tipos de indústrias (12). Ao contrário da alergia a outras leguminosas, que são raras, o amendoim é dos alergénios mais comuns e severos (3, 12, 38).

Estima-se que a alergia ao amendoim afete 0,4% das crianças e 0,7% dos adultos a nível mundial (12). É mais frequente no norte da Europa e em outros países europeus, mas rara em Itália e Singapura (10). Nos EUA, a prevalência em crianças, obtida por doseamento de IgE específica, é de 9% (9), enquanto na Europa a prevalência obtida pelo mesmo método é de 8,6% (20). Por sua vez, na Austrália, a prevalência desta alergia é de 2,9% (23).

Os alergénios principais estão no cotilédone do amendoim (12) e a maioria são proteínas de armazenamento de sementes (3, 35). Segundo a *International Union of Immunological Societies (IUIS) Nomenclature Subcommittee* (www.allergen.org), estão identificados, até ao momento, treze alergénios (Tabela 2). Os alergénios *major* são o Ara h 2 e Ara h 6 (24), que são alergénios resistentes ao ácido, ao calor e degradação enzimática (12, 38).

Tabela 2 – Alergénios do amendoim (*Arachis hypogaea*) segundo a IUIS

Alergénio	Nome bioquímico
Ara h 1	Cupim (globulina 7S)
Ara h 2	Conglutina (albumina 2S)
Ara h 3	Cupim (globulina 11S)
Ara h 3.02	-

Ara h 5	Profilina
Ara h 6	Conglutina (albumina 2S)
Ara h 7	Conglutina (albumina 2S)
Ara h 8	PR-10
Ara h 9	nsLTP
Ara h 10	Oleosina
Ara h 11	Oleosina
Ara h 12	Defensina
Ara h 13	Defensina

Adaptado de

<http://www.allergen.org/search.php?allergenname=&allergensource=Arachis+hypogaea&TaxSource=&TaxOrder=&foodallerg=all&bioname=> (consultado a 1/10/2014)

Dos alérgicos ao amendoim, 90% possuem doseamento de IgE específica positivo para Ara h1 e h2, enquanto 45 a 95% têm IgE específica para Ara h3 (24). Todavia, o padrão de sensibilização alérgica varia de país para país, pelo facto de a exposição alimentar ser também diferente. Nos EUA, os pacientes são mais frequentemente sensibilizados a Ara h 1, 2 e 3, enquanto em Espanha predomina a sensibilização a Ara h 9 e na Suécia a Ara h 8. A idade de início dos sintomas parece também apresentar variações, sendo a idade média de início de um ano de idade nos EUA e de dois anos de idade ou mais, na Espanha e Suécia (36).

A alergia tem geralmente início nos vinte minutos que sucedem a ingestão do amendoim (12) e pode surgir mesmo com pequenas doses (12, 38). A clínica envolve vários

órgãos, dos quais a pele é o mais afetado. O sistema gastrointestinal, por seu turno, está envolvido em 34% dos doentes, com ocorrência de vômitos, dor abdominal ou diarreia (12).

O amendoim na forma de preparação assado é o que apresenta maior alergenicidade (3, 12, 14, 32, 36, 38), devido à formação, pela ação do calor, de agregados de antigénio Ara h 2, que se tornam mais resistentes à digestão e com maior capacidade de ligação às IgE (32).

Os doentes podem apresentar reação concomitante a outras leguminosas, como a lentilha, o grão-de-bico, a ervilha e o tremoço, e, em 25 a 50% dos casos, ocorrem também reações cruzadas com frutos de casca rígida (3). Está descrita uma grande homologia na sequência de aminoácidos entre Ara h 1 e os alergénios Len c 1 (da lentilha), Pis s 1 (da ervilha), Ana a 1 (do caju) e Cor a 11 (da avelã) (38) e a partilha de epítomos de ligação de IgE do antigénio Ara h 2 com antigénios de amêndoa e castanha-do-pará (3). Ball *et al.* revelou que, em 94 doentes com alergia ao amendoim, 31,2% reagiram a um ou mais frutos de casca rígida, sendo os frutos secos mais implicados a amêndoa e a avelã (22).

A alergia ao amendoim, tal como a alergia aos frutos de casca rígida, marisco e peixe (4), tende a manter-se até à idade adulta (12, 40). Assim, a evolução de cada alergia alimentar difere em padrões antigénio-específicos, que se verificam mesmo quando um doente apresenta várias alergias (7). O prognóstico de cada alergia está dependente da resposta clínica e das características moleculares do alergénio, nomeadamente da sua complexidade e da antigenicidade dos epítomos (12).

Em cerca de 20% dos casos a alergia ao amendoim apresentam resolução (1, 6, 12). Uma situação rara, que ocorre em 8% dos casos, é a recorrência da alergia após resolução, o que reforça a importância do seguimento destes doentes (12).

6.2.2. Alergia aos frutos de casca rígida

Os frutos de casca rígida com maior capacidade alergizante são o caju, a noz pecan (12), a noz (25) e a amêndoa (21). Os principais alergénios destes alimentos são as vicilinas, leguminas e albuminas 2S (12, 41), que pertencem à família das proteínas de armazenamento das sementes (41).

A alergia a estes alimentos predomina na idade pediátrica e afeta, de igual forma, ambos os sexos (25). A prevalência varia de 0% a 7,3%, segundo diferentes estudos (21), e, na Europa, é mais elevada nos países nórdicos (20).

Tal como a alergia ao amendoim, a alergia aos frutos de casca rígida é uma alergia que habitualmente persiste (25, 40, 41), pois só em apenas 9% dos casos a alergia sofre resolução (12). Para além disso, é também considerada uma alergia grave, em especial a causada por caju, noz e noz pecan (14).

É frequente a ocorrência de reações cruzadas por homologia entre as proteínas de armazenamento (12, 40, 41), pelo que alguns doentes poderão ter que evitar o consumo de todos os frutos de casca rígida (12, 22), com conseqüente incremento do dano psicológico imposto à criança e respetiva família. Num estudo realizado por Ball *et al.*, de entre 51 doentes alérgicos a frutos de casca rígida, oito apresentaram prova de provocação oral positiva a outros frutos de casca rígida e/ou ao amendoim. Nesse estudo, recomendam que se esclareça individualmente a co-sensibilização de cada doente, por forma a adequar e minimizar as restrições alimentares a que tenham que estar sujeitos (22).

6.2.3. Alergia aos cereais

A alergia aos cereais é frequente na população pediátrica. Dentro dos vários cereais, a alergia ao trigo é a mais frequente, podendo também ocorrer alergia ao milho, ao arroz, à cevada, ao sorgo, à aveia e ao centeio (12).

O trigo é o cereal mais plantado em todo mundo e tem a particularidade de ser introduzido na dieta desde muito cedo (1). Para além da via intestinal, a sensibilização ao trigo pode também ocorrer por inalação (causando asma ocupacional em padeiros) ou por contato com formulações cosméticas. Os principais alergénios do trigo incluem albuminas, globulinas, prolaminas e gluteninas (12).

A prevalência da alergia ao trigo varia de 0,4% a 1% (1). Afeta 0,3% a 0,5% das crianças até aos 14 anos de idade e é mais prevalente no sexo masculino (27). Na Europa, a alergia autorreportada ao trigo é mais prevalente no norte, enquanto a prevalência obtida por testes cutâneos é mais elevada no sul e a obtida por doseamento de IgE específica é mais elevada na Europa ocidental (20) .

Esta alergia surge, habitualmente, na infância, coincidindo com o início da diversificação alimentar, (1) e desaparece entre os 2 e os 5 anos de idade (12, 17). Kotaniemi-Syrjanen *et al.* mostraram, num estudo retrospectivo com 28 crianças alérgicas ao trigo, que dois terços adquiriram tolerância na idade escolar e quase todos são tolerantes na adolescência e, ainda, que a sensibilização à gliadina está relacionada com uma maior persistência desta alergia (27). Contudo, Mansouri *et al.* referiram que, em 22 doentes alérgicos ao trigo, apenas uma minoria se tornou tolerante, e a idade média de tolerância foi entre os 8 e os 12 anos de idade (1).

É frequente que as crianças alérgicas ao trigo manifestem também outras alergias alimentares, nomeadamente ao leite e ao ovo (1, 12, 27). Nas crianças, a manifestação clínica mais frequente é a dermatite atópica, enquanto no adulto predomina a anafilaxia induzida pelo exercício, choque anafilático, angioedema e esofagite eosinofílica (1).

Pode ocorrer alergia cruzada entre diferentes cereais. Um estudo mostrou que 21% dos doentes apresentavam reatividade cruzada sintomática, a maioria apenas a mais um cereal

(12). De referir ainda que está também descrita alergia cruzada entre o trigo e os cereais sem glúten, habitualmente tolerados pelos doentes (1).

6.2.4. Alergia aos frutos frescos e vegetais

Estima-se que a alergia aos frutos frescos afete 2,2% a 11,5% das crianças até aos seis anos de idade e entre 0,4% a 6,6% dos adultos, segundo um estudo de alergia autorreportada (34).

Globalmente, a maçã e o pêsego são considerados os frutos mais importantes em termos de alergia alimentar, seguidos do kiwi, da banana e do melão (33). Nas regiões central e do norte da Europa, a maçã é a fruta mais frequentemente implicada em reações alérgicas, enquanto na Europa do sul a alergia ao morango e ao pêsego são as mais frequentes (34). Em Espanha, o pêsego é o alergénio de origem vegetal mais frequente (33), seguido da maçã, da pera e da cereja (34). Relativamente aos vegetais, os mais relevantes são a cenoura, o tomate e o aipo (33).

A manifestação clínica mais característica da alergia aos vegetais e frutos é a SOA (12). No norte e centro da Europa, é mais comum por alergia cruzada entre o alergénio Bet v 1 da bétula e alergénios homólogos presentes nos frutos da família *Rosaceae* (39), enquanto no Mediterrâneo está relacionada com a alergia ao pêsego e sensibilização a LTPs (15).

Em doentes com alergia a pólen, a prevalência de alergia alimentar secundária é de 22,8%. Na Tabela 3, estão descritas várias associações frequentes. O fruto mais frequente é o kiwi (7,8%), seguido da avelã (6,6%) e do ananás (4,4%) (11). Flores *et al.* mostraram que cerca de um terço dos doentes com polinose no Mediterrâneo apresentava alergia a, pelo menos, um alimento vegetal, sendo que os mais frequentemente implicados foram o amendoim e os frutos de casca rígida (26).

Tabela 3 – Associações de alergia cruzada frequentes entre aeroalergénios e alimentos

Aeroalergénio	Alimento
Bétula	Frutos da família <i>Rosaceae</i> (maçã, pera, cereja, ameixa, morango, damasco); Vegetais da família <i>Umbelliferae</i> (aipo, funcho e cenoura);
Ambrósia	Melão e banana;
Látex	Melão, banana, kiwi, castanha e abacate.

Adaptado de Ballmer-Weber BK, Hoffmann-Sommergruber K. Molecular diagnosis of fruit and vegetable allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(3):229-35.

O tomate, pertencente à família *Solanaceae*, é um alimento muito consumido em todo o mundo. Estão descritas reações cruzadas em doentes alérgicos a gramíneas, a pólen de bétula e a látex. Por sua vez, o aipo e a cenoura são vegetais pertencentes à família *Apiaceae* e são uma causa frequente de alergia alimentar associada a pólen em países europeus, nomeadamente em doentes sensibilizados a pólen de bétula e artemísia, por sensibilização a antígenos homólogos do Bet v 1.

De assinalar, ainda, uma situação denominada por síndrome látex-fruta/vegetais, que consiste na associação de alergia ao látex e a alimentos vegetais. Dos doentes alérgicos a látex, 30% a 70% apresentam sensibilização concomitante a alimentos, principalmente banana, castanha e pera-abacate (33).

6.2.5. Alergia às leguminosas

Este grupo inclui alimentos como o amendoim, a soja, as lentilhas, o feijão, as ervilhas e o tremçoço (36), muito consumidos por todo o mundo (3, 36), em especial nos países do Mediterrâneo e no continente asiático (28).

A soja é o alergénio mais importante deste grupo e, tal como as outras leguminosas, é um alimento extensamente consumido. Devido ao seu elevado conteúdo proteico (3), constitui uma alternativa à carne nas dietas vegetarianas e ao leite em crianças alérgicas às proteínas do leite de vaca.

A alergia à soja é uma das alergias mais frequentes na infância, afetando cerca de 0,4% das crianças (42). Esta alergia surge, habitualmente, nos primeiros anos de vida (31) e termina na idade pré-escolar (42). Na Europa, a prevalência desta alergia é maior nas regiões ocidental e do norte (20).

O mais comum é que a alergia à soja coexista com outras alergias alimentares e com a alergia a bétula (31). Segundo a IUIS, estão descritos, até ao momento, 8 alergénios: Gly m 1-8 (Tabela 4). Os primeiros dois são proteínas presentes na casca da soja e são aeroalergénios (31, 36), enquanto os alergénios Gly m 3 e 4, apresentam homologia com Bet v2 e v1, respetivamente, estando, por isso, implicados em fenómenos de alergia cruzada. Sessenta e sete por cento dos doentes alérgicos à soja apresentam também alergia ao amendoim, devido ao facto de vários alergénios revelarem homologia com os do amendoim. Em particular, metade da sequência de aminoácidos de Gly m 5 da soja é semelhante à de Ara h 1, e Gly m 6 e Ara h 3 também partilham homologia, mas em menor grau. Outra alergia cruzada conhecida é entre a soja e o leite de vaca, que ocorre por provável reação com a fração 30 KD da globulina 11S da soja, em cerca de 17% dos doentes com alergia ao leite (31).

Tabela 4 – Alergénios da soja (*Glycine max*) segundo a IUIS

Alergénio	Nome bioquímico
Gly m 1	Proteína hidrofóbica da soja
Gly m 2	Defensina
Gly m 3	Profilina

Gly m 4	PR-10
Gly m 5	Beta-conglicina (Vicilina)
Gly m 6	Glicinina (Legumina)
Gly m 7	Proteína biotinizada da semente
Gly m 8	Albumina 2S

Adaptado de

<http://www.allergen.org/search.php?allergenname=&allergensource=soy&TaxSource=&TaxOrder=&foodallerg=all&bioname=> (consultado a 1/10/2014)

Na alergia à soja, a taxa de resolução após um ano de seguimento é de 50% e aos 2 anos de seguimento é de 67%. Savage *et al.* mostraram que, numa população de 133 alérgicos à soja, 69% tinham a alergia resolvida aos 10 anos de idade e, ainda, que um fator que afeta positivamente a probabilidade de perpetuação da alergia é a presença de níveis de IgE específica superiores a 50 kU/L (42).

O tremçoço tem sido apontado como causa de reações alérgicas graves (43). A alergia ao tremçoço pode ocorrer por reação cruzada com outras leguminosas ou por sensibilização primária (3, 43). Esta última pode ocorrer por ingestão ou por inalação de farinha de tremçoço e prevalece nos países mediterrânicos e na Austrália, onde é frequente o seu consumo, enquanto a sensibilização secundária predomina no norte da Europa e América (43). Os alérgenos *major* do tremçoço são Lup-1 e Lup-2, que apresentam grande homologia da sequência aminoacídica com outras leguminosas, como o amendoim, a lentilha e a soja (36, 43).

O grão-de-bico é um alimento muito consumido em países em vias de desenvolvimento e no Mediterrâneo, constituindo, juntamente com a lentilha, as causas mais comuns de alergia a leguminosas em crianças, em Espanha (3).

6.2.6. Alergia às sementes

A família das sementes inclui alimentos como a papoila, o girassol, o endro, os coentros, a linhaça, os cominhos, a erva-doce, o anis e o sésamo, sendo que este último será abordado com mais pormenor, por ser o mais relevante. Os alergénios deste grupo são proteínas de armazenamento das sementes, alergénios estáveis e resistentes ao calor (12).

São alergias frequentes em países onde o seu consumo é mais comum (12, 13), designadamente no Médio Oriente (12). De facto, neste país, o sésamo ocupa o terceiro lugar como principal alergénio, precedido pelo leite de vaca e o ovo de galinha, e apenas precedido pelo leite como principal causa de anafilaxia (10). Contudo, é importante referir que, com a imigração e a globalização (13), este alimento tem vindo a ganhar popularidade em países desenvolvidos (10), sendo atualmente considerado um alergénio emergente (17). Segundo a IUIS, o sésamo apresenta 7 alergénios. (Tabela 5)

É uma alergia com uma prevalência estimada entre 0,1% (25) e 0,2% (17), cuja maioria dos casos tem início na infância, mas que pode afetar indivíduos de todas as faixas etárias (10). O risco de ocorrência de uma reação adversa severa é significativo, sendo a anafilaxia o sintoma de apresentação desta alergia em cerca de um terço a 38% dos casos (10, 13). De referir ainda que as manifestações digestivas são pouco frequentes. A história natural da alergia ao sésamo é semelhante à do amendoim, com uma taxa de resolução de cerca de 20% a 30%.

É provável que um doente alérgico ao sésamo apresente também sensibilização a outros alergénios alimentares, como os frutos de casca rígida e o amendoim (10). Stutius *et al.*

revelaram que 13,2% dos doentes alérgicos ao amendoim e 14,8% dos alérgicos aos frutos de casca rígida são também alérgicos ao sésamo, e recomendam a avaliação desta alergia nestes doentes, caso o sésamo ainda não tenha sido introduzido na dieta (13).

Tabela 5 – Alergénios do sésamo (*Sesamum indicum*) segundo o IUIS

Alergénio	Nome bioquímico
Ses i 1	Albumina 2S
Ses i 2	Albumina 2S
Ses i 3	Globulina semelhante Vicilina 7S
Ses i 4	Oleosina
Ses i 5	Oleosina
Ses i 6	Globulina 11S
Ses i 7	Globulina 11S

Adaptado de <http://www.allergen.org/search.php?allergen=source=Sesamum+indicum>
(consultado a 1/10/2014)

6.2.7. Alergia às especiarias/condimentos

A alergia a especiarias/condimentos é pouco frequente, afetando 0,04% a 0,13% da população adulta. A sensibilização pode ocorrer por inalação, ingestão ou por via cutânea, mas, como a maioria dos alergénios é sensível à digestão, a inalação é provavelmente a via que mais predomina. Devido ao seu uso em produtos de cosmética e em fragrâncias, o sexo feminino é mais suscetível à aquisição destas alergias.

Estão descritas algumas alergias cruzadas a alimentos deste grupo, como, por exemplo, entre o orégão e o tomilho, a cebola e o alho, e entre a paprica e a noz-moscada, bem como com pólenes, nomeadamente a bétula e a artemísia (35).

7. Manifestações digestivas da alergia alimentar

7.1. Clínica da alergia alimentar

A alergia alimentar pode provocar uma grande variedade de sintomas (2), afetando os sistemas cutâneo, gastrointestinal, respiratório e cardiovascular (4, 12). A pele é o órgão mais afetado, sendo a urticária a manifestação mais frequente (4). As manifestações respiratórias incluem dispneia, sibilância, tosse e congestão nasal. Os sintomas cardiovasculares, menos frequentes, incluem hipotensão e perda de consciência (41).

Os sintomas gastrointestinais, por sua vez, ocorrem em menos de 50% das reações alérgicas. Contudo, permanece a dúvida de como um alergénio alimentar pode ser absorvido pelo sistema digestivo e causar sintomas ao nível dos outros sistemas, sem causar manifestações gastrointestinais (4).

7.2. Manifestações digestivas da alergia alimentar

7.2.1. Alergia IgE mediada

A clínica da alergia IgE mediada surge desde segundos até duas horas após a ingestão do alimento implicado (4, 6, 12).

7.2.1.1. Hipersensibilidade imediata

A hipersensibilidade gastrointestinal imediata leva à ocorrência de náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia (41).

A diarreia é mediada pela serotonina e pelo fator ativador das plaquetas (*platelet activating factor*) e dependente de mastócitos, sendo que a gravidade da mesma é proporcional ao número de mastócitos presentes no intestino (4).

7.2.1.2. Síndrome Oral Alérgico

A SOA caracteriza-se por ocorrência de prurido, parestesias ou edema, localizadas à cavidade oral, após a ingestão de algumas frutas e vegetais, com resolução habitualmente espontânea.

É frequente com a ingestão de frutos da família *Rosaceae* e os sintomas podem ser prevenidos caso a casca seja removida ou a fruta seja cozinhada (12). A SOA mais comum é o bétula-maçã (*birch-apple syndrome*), que ocorre pela homologia entre o alergénio Bet v 1 da bétula e o alergénio Mal d 1 da maçã (44).

7.2.2. Alergia mediada por IgE e por células

Este subtipo de alergia abrange dois distúrbios eosinofílicos, que são caracterizados por infiltrados de eosinófilos no trato gastrointestinal (8), resultando de mecanismos IgE e não-IgE mediados (30).

7.2.2.1. Esofagite eosinofílica

A esofagite eosinofílica (EoE) caracteriza-se por uma infiltração eosinofílica no esófago, na ausência de doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) (45). Ao contrário do restante trato gastrointestinal, a presença de eosinófilos no esófago não é comum em condições normais, mas também não é exclusiva desta patologia, estando presente na DRGE, doença celíaca, esclerodermia, infeções parasitárias ou fúngicas e esofagite crónica (46).

A incidência desta patologia tem aumentado (8, 45-47), principalmente nos países ocidentais (8). Em idade pediátrica, a incidência desta doença é de 10/100.000 e a prevalência

é de 42,9/100.000. Por sua vez, um estudo realizado na Suíça revelou uma incidência em adultos de 2,45/100.000 e uma prevalência de 42,8/100.000.

Esta patologia pode surgir em qualquer idade (46) e é mais frequente no sexo masculino (3:1) (46, 47) e na raça caucasiana (46). Não estão descritos casos no Médio Oriente, nem no continente africano (45). Apresenta uma variabilidade sazonal característica, havendo uma maior incidência nos meses da primavera, verão e outono (45). Em 50% a 60% dos casos surgem em contexto de atopia e de outros distúrbios alérgicos (8) e parece haver uma forte associação familiar, sendo que 8% dos familiares de doentes com EoE apresentam estudo histológico esofágico compatível com esta doença (46).

A EoE resulta de uma alteração da resposta Th2, por mecanismos dependentes de IgE e de linfócitos T. O envolvimento de IgE foi sugerido após constatação da produção local desta imunoglobulina e da ocorrência de troca de classes para IgE (8).

O evento principal na fisiopatologia desta doença é a migração de eosinófilos para o esófago, orquestrada, maioritariamente, pela expressão aumentada de IL-5, IL-13 e da quimiocina eotaxina-3 (46, 47). Esta última é expressa no trato gastrointestinal e é importante para a fixação dos eosinófilos. Estudos genéticos mostraram que o gene desta quimiocina é o que está mais aumentado na EoE (em cerca de 53 vezes) e os seus níveis apresentam correlação positiva com a gravidade da doença. A IL-5 é uma interleucina produzida maioritariamente por células Th2 e que está envolvida no crescimento e diferenciação dos eosinófilos. Por sua vez, a IL-13 é uma molécula de sinalização importante, com papel na regulação de genes envolvidos nesta patologia. Também existe um aumento dos fatores de crescimento TGF- β (*transforming growth factor*), com ação pró-fibrótica, e de FGF (*fibroblast growth factor*), uma proteína que participa no desenvolvimento celular normal e na reparação de tecidos e que tem ação pró-fibrótica e pró-angiogénica.

Foi identificado um locus de suscetibilidade localizado em 5q22, sendo o gene mais provavelmente implicado nesta patologia o TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*), que tem ação na iniciação e progressão do processo de sensibilização alérgica e cuja expressão está aumentada em doentes com EoE (46).

Ishimura *et al.* mostraram que em doentes com esofagite e gastroenterite eosinofílicas é frequente a sensibilização a alergénios alimentares e a aeroalergénios, mas nenhum alergénio em particular foi apontado como causa destas patologias (8). Os alergénios alimentares mais frequentemente positivos são o amendoim, o ovo, a soja, o leite e o trigo, e os aeroalergénios são os ácaros, epitélio de cão e de gato e o pólen de gramíneas e de árvores. Os aeroalergénios terão um papel etiológico em adolescentes e adultos, enquanto a sensibilização a alergénios alimentares será mais relevante em crianças. Não obstante, 21% a 25% dos pacientes não apresentam sensibilização a qualquer alergénio.

As manifestações sintomáticas da EoE incluem regurgitação, vômitos, dor abdominal, recusa alimentar, má progressão ponderal, disfagia e impactação alimentar (47). A clínica inaugural varia de acordo com a idade (45, 47): enquanto nas crianças até aos dois anos de idade predominam as dificuldades alimentares e os vômitos, em doentes com mais idade predominam a disfagia e a pirose (45). É possível que isto esteja relacionado com um envolvimento progressivo do esófago, isto é, evolução de um atingimento inicial da mucosa para um atingimento posterior de todas as camadas do esófago, ao longo da evolução da doença (47). De referir ainda que não existem sinais específicos ao exame objetivo (46).

O *gold standard* do diagnóstico é a biópsia esofágica (45). Como em alguns casos de eosinofilia se obtém melhoria com um inibidor da bomba de prótons (IBP), é importante iniciar terapêutica com um este grupo de fármacos por 8 a 12 semanas antes de se colocar o diagnóstico de EoE (46). Os critérios FIGERS (*First International Gastrointestinal*

Eosinophil Research Symposium) estabelecem o diagnóstico na presença de sintomas de disfunção esofágica, associados a ≥ 15 eosinófilos por campo de alta definição (com ampliação de 400x) na histologia esofágica, na ausência de DRGE (que é dada por baixa resposta a oito semanas de tratamento com IBP em doses elevadas (até 2 mg/kg/dia) ou por estudo normal de pHmetria durante 24 horas) (47).

O aspeto endoscópico do esófago varia desde o normal, ao surgimento de placas brancas, anéis da mucosa e sulcos lineares (45, 47) e podem surgir em todo o comprimento do esófago (46). Devem ser analisadas as porções iniciais e distais do esófago, para exclusão de outras patologias como DRGE, bem como porções de estômago e duodeno, para exclusão de gastroenterite eosinofílica (47). É, ainda, recomendada a realização de testes cutâneos e a medição de IgE específicas para compreender quais os alimentos causais (8). A ecografia esofágica tem também interesse no diagnóstico desta patologia, nomeadamente para avaliação da disfunção do componente longitudinal do esófago (46).

Apesar de o curso da doença não ser bem conhecido, sabe-se que a EoE evolui para a cronicidade (46, 47) e vão surgindo complicações decorrentes do espessamento progressivo do esófago e sequelas, como disfagia, estenoses ou mucosa em papel crepe (47). Porém, não é espetável a evolução para patologias mais envolventes do sistema digestivo, como a gastroenterite eosinofílica, nem a degenerescência maligna com desenvolvimento de adenocarcinoma do esófago (46).

7.2.2.2. Gastroenterite eosinofílica

Esta patologia está menos bem estudada que a esofagite eosinofílica, tanto em termos de prevalência como de clínica (8).

De acordo com a localização específica da infiltração eosinofílica, podem surgir manifestações específicas de gastrite (náuseas e vômitos), enterite (malabsorção e diarreia), colite (diarreia e retorragias) ou proctatite (incontinência fecal e retorragias) (48).

7.2.3. Alergia mediada por células

A alergia não IgE mediada consiste na resposta anômala a proteínas alimentares, na ausência de resposta IgE-específica e perante uma reduzida correlação entre a clínica e os níveis de anticorpos IgG contra alergénios alimentares (30). Engloba a enterocolite, a enteropatia e a proctocolite induzidas pelas proteínas alimentares e a doença celíaca.

7.2.3.1. Enterocolite induzida pelas proteínas alimentares

O consumo de leite de vaca e de soja, em crianças alimentadas com leite de fórmula, foi primeiramente identificado como responsável por cerca de 65% dos casos de enterocolite induzida pelas proteínas alimentares (FPIES - *Food protein-induced enterocolitis syndrome*). Posteriormente, esta patologia foi também associada à ingestão de alimentos sólidos, particularmente o arroz, mas também por consumo de outros cereais (como a aveia e a cevada), carne de aves, peixe e legumes (como a ervilha, o feijão verde, a lentilha e o amendoim) (49, 50).

Nos EUA, os três principais alimentos implicados são, por ordem decrescente, o leite de vaca, os cereais e a soja, enquanto em Itália e Espanha o peixe precede os cereais (51). Contudo, quando causada por alimentos sólidos, geralmente surge no contexto de um diagnóstico prévio de enterocolite causada por proteínas do leite de vaca e/ou soja (49).

A prevalência desta síndrome é desconhecida (30, 49). Apesar de anteriormente ser considerada uma patologia rara, um estudo revelou que a prevalência da FPIES causada por leite de vaca em crianças israelitas é de 0,34% (50). A enterocolite causada por leite de vaca ou soja surge entre os primeiros dias de vida e o primeiro ano de vida, enquanto a causada por

alimentos sólidos apresenta uma idade de início mais tardia (49). Esta patologia predomina no sexo masculino, sendo que 50% a 65% dos afetados são rapazes. Apesar de ser uma patologia não-IgE mediada, é frequente a presença de história pessoal ou familiar de atopia (51).

Em termos fisiopatológicos, esta doença está dependente de alterações ao nível da imunidade celular. As células T e os seus mediadores inflamatórios parecem ter um papel crucial na fisiopatologia da FPIES (30), apesar de os mecanismos exatos não serem, ainda, conhecidos. A ativação dos linfócitos intestinais pelas proteínas alimentares estimula a produção de citocinas, resultando num aumento da permeabilidade intestinal. Tem sido proposto uma diminuição da citocina protetora TGF- β e um aumento do TNF- α (*tumor necrosis factor*) (50), produzido por células mononucleares periféricas, que pode também contribuir para o aumento da permeabilidade epitelial (30).

Clinicamente, os casos crónicos resultantes da ingestão contínua do alimento desencadeante manifestam-se por vômitos intermitentes e diarreia crónica aquosa com sangue e muco, que podem estar associados a letargia, distensão abdominal, perda de peso e desidratação e, mais raramente, choque hipovolémico (49, 50). Analiticamente, pode haver anemia, leucocitose com eosinofilia, acidose, hipoalbuminemia e metahemoglobinemia, que é devida à inibição da catalase pelo aumento dos nitratos intestinais (50).

As manifestações agudas são resultantes da reintrodução do alimento após um período de evicção e caracterizam-se por letargia, vômitos com início em uma a três horas após a ingestão do alimento e diarreia que surge em cinco horas. Pode haver acidemia, metahemoblobinemia e hipotensão tal como referido nos casos agudos, mas também trombocitose, aumento dos polimorfonucleares e temperatura inferior a 36°C. Nas fezes, podem surgir sangue e eosinófilos ou leucócitos (49).

O diagnóstico é habitualmente tardio e colocado após exclusão de outras patologias gastrointestinais infecciosas, tóxicas e metabólicas mais frequentes (Tabela 6). Para o diagnóstico, é fundamental a história de aparecimento de sintomas relacionados com a ingestão do alimento e a melhoria após suspensão do mesmo.

Tabela 6 - Diagnóstico diferencial da enterocolite induzida pelas proteínas alimentares

Patologias dependentes de alimentos específicos	Patologias não dependentes de alimentos específicos
Proctocolite induzida pelas proteínas alimentares	Enterocolite necrotizante
Refluxo gastroesofágico induzido pelo leite de vaca	Sépsis
Gastroenteropatas eosinofílicas	Infeções gastrointestinais: <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> spp.
	Doença de Hirschprung
	Invaginação intestinal
	Volo intestinal
	Fissura anal

Adaptado de Nowak-Wegrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9(4):371-7.

Os testes cutâneos, bem como a deteção de IgE específicas, são quase sempre negativos (49, 50) e a sua eficácia não está estabelecida (30). No entanto, a rara ocorrência de resultados positivos está associada a um curso mais prolongado da doença (50). Por sua vez,

as provas de provocação oral são dispensáveis quando a história é típica, mas importantes para avaliar uma potencial aquisição de tolerância, a cada 18/24 meses sem sintomatologia.

Por rotina, não são feitos outros exames complementares de diagnóstico. Os exames endoscópicos, se realizados, evidenciam envolvimento difuso de todo o cólon com envolvimento possível do íleo (49). A mucosa intestinal pode apresentar-se friável, hemorrágica e com úlceras ou edemaciada com atrofia das vilosidades (50).

Aos três anos de idade, é esperada a resolução de 65% dos casos de enterocolite causada por leite de vaca e 25% a 35% dos casos causados por soja (49).

7.2.3.2. Proctocolite induzida pelas proteínas alimentares

Esta patologia manifesta-se até aos seis meses de idade, com resolução até aos nove a doze meses. Os alimentos mais frequentemente implicados são o leite de vaca e a soja e, com menor frequência, o ovo, o milho e o chocolate.

O sintoma mais evidente é a retorragia, que pode estar ou não associada à presença de anemia (49).

7.2.3.3. Doença celíaca

Relacionado com o trigo, para além da doença celíaca, são reconhecidas mais duas condições clínicas: a alergia ao trigo e a sensibilidade ao glúten não celíaca, esta última um diagnóstico de exclusão (52).

A doença celíaca é uma patologia resultante de alergia não IgE mediada ao glúten, um complexo proteico solúvel em água (5), presente no trigo, na cevada e no centeio, que condiciona um distúrbio inflamatório crónico do intestino delgado em indivíduos geneticamente suscetíveis (5, 52, 53).

É um distúrbio resultante da interação entre o glúten e as moléculas HLA-DQ2 e DQ8 do complexo major de histocompatibilidade (47), levando à ativação cónica de células T CD4⁺ glúten-específicas da lâmina própria e consequente indução de lesão epitelial. As mutações nos genes HLA justificam apenas 35% do risco genético, pelo que se têm procurado outros fatores de risco implicados nesta patologia, como a ocorrência de infeções neonatais virais, alterações na flora intestinal e deficiência de IgA secretora (53).

A biópsia duodenal é o exame *gold-standard* no diagnóstico da doença celíaca, complementada por serologias (como os auto-anticorpos anti-endomísio e anti-transglutaminase tecidual). O estudo histológico evidencia atrofia das vilosidades intestinais (52), linfocitose intraepitelial e inflamação da lâmina própria (5) .

São distinguidas três formas clínicas de doença celíaca: a sintomática; a silenciosa, na qual as serologias e biópsias são positivas, apesar da ausência de sintomatologia; e a latente, na qual as serologias são positivas, apesar da ausência de sintomas e de alterações na biópsia intestinal (53).

7.3. Dificuldades diagnósticas

Os sintomas gastrointestinais devem ser atentamente pesquisados em doentes com alergia alimentar, uma vez que aqueles podem não os relacionar com a ingestão alimentar (29).

O diagnóstico das afeções alérgicas intestinais é feito por exclusão de outras patologias digestivas, como intolerâncias alimentares, doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn e colite ulcerosa), colites infecciosas, neoplasias do intestino delgado e cólon, patologias funcionais (síndrome do cólon irritável, dispepsia funcional, DRGE) e patologias extra-intestinais, como pancreatite ou apendicite agudas (48).

Devido ao baixo índice de suspeição, ao atraso no aparecimento dos sintomas e ao facto de não existirem testes laboratoriais disponíveis para confirmação diagnóstica, as síndromes resultantes de alergia não-imediata são de difícil diagnóstico (51). Na tabela 7 encontram-se diferentes aspetos que os poderão ajudar a diferenciar.

Tabela 7 – Aspectos diagnósticos mais comuns das principais síndromes alérgicas digestivas

	FPIES	Proctocolite induzida por proteínas alimentares	Distúrbios eosinofílicos
Avaliação de alergia - Testes cutâneos - IgE-específica - IgE total - Eosinofilia no sangue periférico - Prova de provocação oral	Negativo Negativo Normal Não Vômitos em 3 a 4 horas, diarreia em 5 a 8 horas	Negativo Negativo Normal Ocasional Retorragias em 6 a 72 horas	Positivo em 50% Positivo em 50% Normal a elevada Presente em <50% Vômitos e diarreia em horas a dias
Alterações na biópsia - Lesões vilositárias - Colite - Erosões mucosas - Hiperplasia dos nódulos linfáticos - Eosinófilos	Irregulares Proeminente Ocasional Não Proeminente	Não Focal Ocasional, linear Comum Proeminente	Variável Pode estar presente Pode estar presente Sim Proeminente; também neutrófilos

FPIES – *Food protein-induced enterocolitis syndrome*

Adaptado de Nowak-Wegrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(4):371-7.

No caso específico da FPIES, o diagnóstico é ainda dificultado pelo facto de os alimentos implicados não serem habitualmente reconhecidos como alergizantes e pelo facto de existirem duas formas clínicas diferentes (aguda/crónica) associadas à patologia, que dependem da frequência da ingestão do alimento (50).

8. Terapêutica da alergia alimentar

8.1. Evidência alimentar

Não existe, presentemente, nenhum tratamento eficaz a longo prazo, capaz de alterar a história natural da alergia alimentar (19), pelo que a evicção dos alimentos que causam alergia permanece a única opção terapêutica (7, 16, 18, 39, 44). É um procedimento complexo, que envolve educação não só do doente como do seu agregado, com instrução sobre a leitura atenta dos rótulos dos alimentos (12) e reconhecimento dos sintomas e tratamento precoces, em caso de ingestão acidental (2).

A restrição alimentar pode trazer problemas a longo prazo, em termos de progressão ponderal e estatural. Mukaida *et al* mostraram que, em crianças que realizam restrições alimentares, é menor a prevalência de obesidade e de excesso de peso, em comparação com crianças sem restrições alimentares, mas a prevalência de baixo peso não foi significativa entre ambos os grupos (18).

Contudo, um consumo inadvertido do alimento pode despoletar uma reação adversa (44), mesmo nos pacientes mais cautelosos (7). No caso do amendoim, devido ao seu uso alargado na indústria alimentar, pode ocorrer ingestão por rotulagem imprecisa ou por contaminação por amendoim na linha de produção (38). De salientar, ainda, que a maioria das ingestões acidentais ocorre por consumo de alimentos preparados fora do domicílio (19), como restaurantes e outros estabelecimentos, e em festas de aniversário infantis (12).

8.2. Tratamento do episódio agudo

Os pacientes com história de sintomas agudos graves devem ser portadores de uma caneta de epinefrina (35). O reconhecimento precoce dos sintomas e injeção de adrenalina por via intramuscular são fulcrais, e devem ser seguidos de transporte para uma unidade hospitalar para prescrição da medicação de resolução (39), que inclui oxigênio, anti-histamínicos, agonistas β_2 e corticoesteróides sistêmicos. De salientar, ainda, a ocorrência de formas bifásicas de anafilaxia ao amendoim, caracterizadas por repetição dos sintomas em 1 a 8 horas após resolução dos mesmos, que necessita de especial vigilância (12).

Contudo, dado o aumento das hospitalizações por alergia alimentar, é premente o desenvolvimento de novas terapêuticas (2). Mesmo uma administração precoce de adrenalina pode não ser suficiente, uma vez que em 12 a 14% dos casos de anafilaxia não previne a morte dos pacientes (19).

8.3. Tratamento das formas de alergia não IgE mediada

No que concerne à EoE, o seu tratamento assenta também na evicção alimentar e, em crianças mais velhas e adultos, podem ser necessários corticóides tópicos esofágicos ou, mais raramente, sistêmicos (47). Uma vez que não são conhecidos os efeitos a longo prazo desta patologia, também não estão ainda estabelecidos os objetivos do tratamento: se remissão sintomática ou erradicação da eosinofilia esofágica (46, 47). De referir, ainda, que são necessárias várias avaliações endoscópicas ao longo do tratamento desta doença para a monitorização do mesmo (47).

Os corticóides tópicos, como o aerossol de fluticasona ou o budesonido viscoso, apresentaram efeitos benéficos a nível clínico, histológico e da fibrose (46) e mostraram ser uma útil alternativa aos corticóides sistêmicos que, apesar de eficazes, apresentam muitos efeitos adversos. Apesar disso, o uso da terapêutica tópica fica limitado devido à grande taxa

de recidivas após a sua descontinuação, à pior resposta terapêutica em doentes com atopia ou alergias alimentares concomitantes (47) e, ainda, ao risco de infeções fúngicas, que ocorrem em cerca de 16,7% daqueles que realizam esta terapia. No entanto, um estudo revelou que a fluticasona oral é mais eficaz no tratamento da EoE do que intervenções a nível dietético.

Como em muitos casos há associação com alergia alimentar, a modificação da dieta é também um elemento importante no tratamento desta patologia. Existem três opções essenciais: a eliminação de alimentos a que o doente seja sensibilizado; a eliminação empírica dos seis alimentos mais sensibilizantes da dieta; ou a realização de dieta elementar, que consiste numa fórmula à base de aminoácidos, administrada oralmente ou por sonda nasogástrica (46).

A eliminação empírica de alimentos consiste na prática de uma dieta com eliminação de leite de vaca, soja, ovo, trigo, marisco e frutos de casca rígida, e provou levar a uma melhoria sintomática e endoscópica dos sintomas (8). A taxa de eficácia da dieta elementar é a mais elevada (97%), seguida da eliminação de alimento implicado (77%) e da eliminação empírica de alimentos da dieta (74%) (46). A dieta elementar provou, ainda, obter uma maior taxa de remissão da eosinofilia do que aquela última (88/74%). Contudo, pelo elevado custo e pelo facto de o sabor não ser agradável, a tolerabilidade da dieta elementar é pequena, a longo prazo (47). As apostas terapêuticas futuras no tratamento da EoE irão incidir em antagonismo da IL-5, IL-13 e de eotaxina (46).

De forma semelhante, o tratamento da enterocolite e proctocolite induzidas pelas proteínas alimentares consiste na evicção do alimento causal. Em crianças alimentadas com leite de fórmula, é recomendado o uso de fórmulas extensamente hidrolisadas ou de fórmulas à base de aminoácidos. Nos casos agudos, é fundamental a reposição de fluidos intravenosa, para evitar o choque hipovolémico (50). Ainda, como nestas crianças há risco de

desenvolvimento de uma reação posterior a alimentos sólidos, é recomendada a introdução de frutas de cor amarela e vegetais, em vez de cereais, aos seis meses de idade (49).

O tratamento da doença celíaca consiste na evicção *ad eternum* de alimentos com glúten (52), que permite não só uma melhoria sintomática, como também minorar o risco de neoplasia, osteoporose, corrigir o déficit de ferro e levar a uma melhoria da qualidade de vida. (5)

8.4. Terapêuticas em estudo

8.4.1. Terapêuticas alérgico-específicas

As terapêuticas da alergia alimentar podem ser divididas em alérgico-específicas e não alérgico-específicas (2). A imunoterapia é uma das opções terapêuticas incluída no primeiro grupo, e consiste na indução de tolerância com doses crescentes controladas de alérgico, até que o paciente se torne dessensibilizado e possa consumir o alimento em segurança (2, 10, 39). Pelo menos numa primeira fase, deve ser realizada sob controlo médico em centros especializados (19). É usada, com sucesso, no tratamento de alergias respiratórias (2), com administração dos alérgicos por via subcutânea ou sublingual (19).

Os efeitos imunológicos da imunoterapia subcutânea estão melhor caracterizados e incluem restauro do equilíbrio Th1/Th2, aumento da apoptose das células Th2 alérgico-específicas, diminuição do número de mastócitos e aumento do TNF- α e IL-1 β (19). Contudo, devido à elevada ocorrência de reações sistémicas, é inapropriada para o tratamento de alergias alimentares, pelo que se tem dado enfoque à imunoterapia por via oral e sublingual (6).

A imunoterapia oral parece ser a mais promissora no tratamento de alergias alimentares (2) e envolve a ingestão diária de alérgico, cuja dose, numa primeira fase, aumenta gradualmente, por seis a vinte e quatro meses, até à fase de manutenção. Dada a

importância do amendoim enquanto alérgico alimentar, a imunoterapia oral a este alimento tem sido alvo de muitos estudos. Foram demonstrados os seus efeitos benéficos, ao permitir um aumento de 50 a 1000 vezes da dose mínima necessária para ocorrência de reações (19). Já estão também descritos programas para o tratamento de alergia ao leite, ovo, peixe e frutas (6). Apesar de, na maioria dos casos, a dessensibilização ser atingida com sucesso, continua por demonstrar se há, de facto, indução de tolerância a longo prazo (19).

Não obstante, com a imunoterapia oral, são frequentes as reações adversas, que vão desde simples reações locais, mais comuns, a reações sistémicas graves, mais raras (2). A sua ocorrência é maior na fase de aumento da dosagem e o aparelho mais frequentemente envolvido é o respiratório, seguido do digestivo. Na fase em que o paciente já se encontra no domicílio, o risco de anafilaxia é de 3,5% e alguns fatores de risco que contribuem para a ocorrência de uma reação a um alimento já previamente tolerado são a presença concomitante de outras patologias, menstruação, asma com controlo subótimo e a prática de exercício físico posteriormente à ingestão do alimento (19).

Ao contrário da imunoterapia oral, na imunoterapia sublingual o alimento é colocado em posição sublingual por um tempo que varia geralmente entre um a cinco minutos, permitindo uma absorção sistémica direta. Um estudo com crianças alérgicas ao amendoim submetidas a imunoterapia sublingual por doze meses demonstrou a ocorrência de efeitos imunológicos semelhantes aos mencionados para a imunoterapia subcutânea. Contudo, apesar da fácil administração, a alteração à dose mínima tolerada por alérgicos ao amendoim é inferior à observada com a imunoterapia oral. Estão também descritos casos de dessensibilização a kiwi, avelã (6) e pêsego por via sublingual (2).

A indução de tolerância oral parece ser uma terapêutica segura em quase todos os pacientes (6), mesmo em crianças com elevado risco de anafilaxia, (19) se realizada em

unidades hospitalares diferenciadas. No entanto, pode não ser eficaz para todos os pacientes, em especial para aqueles que apresentam muitas reações adversas e cuja adesão à terapêutica é limitada (32). São precisos mais estudos para estabelecimento de protocolos estandardizados e há necessidade de tratamento contínuo para a manutenção da tolerância ao alimento (2).

Por fim, apenas acrescentar que a imunoterapia com pólenes tem aplicabilidade no tratamento da SOA. Num estudo realizado por Mauro *et al.*, numa amostra de 15 pacientes com alergia cruzada entre bétula e maçã, foi referida uma melhoria da alergia a maçã em 63% dos pacientes tratados com imunoterapia subcutânea e em 42% dos tratados com imunoterapia sublingual (44).

8.4.2. Terapêuticas não alergénio-específicas

São exemplos de terapêutica não alergénio-específica a terapêutica anti-IgE e a formulação terapêutica à base de plantas chinesas. O tratamento com anticorpo monoclonal anti-IgE humanizado é usado no tratamento da asma alérgica (2) e demonstrou aumentar a tolerância em 25% dos pacientes com alergia ao amendoim, de meio amendoim para 9 (44), apesar da ausência de melhorias em outros 25%.

Uma fórmula de medicina chinesa constituída por nove plantas, denominada FAHF-2 (*Food allergy herbal formula*), demonstrou possuir efeitos imunomoduladores em modelos animais, nomeadamente diminuição da produção de citocinas Th2 e diminuição do nível de IgE-específicas do amendoim (2).

8.4.3. Perspetivas futuras no tratamento da alergia alimentar

Diferentes novas perspetivas, atualmente em estudo, no tratamento da alergia alimentar encontram-se sumariadas na Tabela 8.

Outra nova realidade no futuro poderão ser os alimentos transgênicos, com importância no âmbito da alergia alimentar, pois poder-se-á apostar na eliminação de alérgenos, produzindo alimentos hipoalergênicos ou totalmente carentes de alérgenos (38).

Tabela 8 – Opções terapêuticas em estudo no tratamento da alergia alimentar

	Mecanismo	Efeitos	Preocupações
Vacinas recombinantes	Mutação dos locais de ligação de IgE	Prevenção da anafilaxia a amendoim em modelos animais	Bom perfil de segurança em comparação com imunoterapia; necessita de identificação do local de ligação de cada alérgeno
Imunoterapia com péptidos	Fragmentsos de epitopos de célula T que impedem a reação cruzada com IgE	Prevenção da anafilaxia a amendoim em modelos animais	Bom perfil de segurança em comparação com imunoterapia; necessita de identificação do local de ligação de cada alérgeno
Imunoterapia com sequências imunoestimulatórias	Adjuvante na promoção de resposta Th1	Prevenção da anafilaxia a amendoim em modelos animais	Excessiva estimulação Th1 pode levar a fenómenos de auto-imunidade
Terapia com plasmídeos de DNA	Produção endógena de alérgeno para	Atraso e menor severidade da anafilaxia a	Efeitos adversos

	possível indução de tolerância	amendoim em modelos animais	
Citocina/anti-citocina	Bloqueio da ação de citocinas pró-alérgicas	Na EoE permite redução da eosinofilia, mas não resolução histológica e clínica	Efeitos adversos sistêmicos
TLR-9	Indução de respostas Th1	Prevenção da anafilaxia a amendoim em modelos animais	Excessiva estimulação Th1 pode levar a fenómenos de auto-imunidade

TLR-9- *Toll-like receptor 9*; EoE- Esofagite eosinofílica.

Adaptado de Wang J, Sampson HA. Food allergy. J Clin Invest. 2011;121(3):827-35.

9. Conclusão

A alergia alimentar é um importante problema de saúde pública, que afeta indivíduos de todas idades, com um impacto considerável na qualidade de vida. É causada, maioritariamente, por oito alimentos (leite de vaca, ovo de galinha, amendoim, frutos de casca rígida, peixe, marisco, soja e trigo), com variações específicas de país para país.

Verificou-se um aumento da prevalência da alergia alimentar nos últimos anos, predominantemente em países desenvolvidos. Contudo, a prevalência exata da alergia alimentar tem sido de difícil determinação, devido, maioritariamente, à falta de uniformidade entre os estudos.

A história natural da alergia alimentar é variável em função do alimento causal. Enquanto as alergias à soja e trigo são habitualmente reversíveis, as alergias ao amendoim e frutos de casca rígida costumam perdurar. De facto, estas últimas são consideradas alergias graves e podem ser responsáveis por reações anafiláticas, mesmo com ingestão de uma pequena quantidade de alimento.

A barreira mucosa do sistema digestivo tem um papel fundamental na alergia alimentar, pois está exposta a toda uma diversidade de alérgenos e crê-se que o transporte de alérgenos, a permeabilidade intestinal aumentada e alterações na indução de tolerância aos mesmos são fatores que influenciam a aquisição desta patologia.

As síndromes clínicas que afetam o sistema digestivo causadas por mecanismos IgE e não-IgE dependentes, atualmente menos bem caracterizadas, como a EoE a FPIES vêm levantar novas questões, ao nível da epidemiologia, prognóstico e meios de diagnóstico e de terapêutica adequados.

Futuramente, o conhecimento dos mecanismos de desenvolvimento de alergia e de indução de tolerância oral, associado à caracterização dos alérgenos a nível molecular, permitirá a compreensão da imunopatogénese desta doença e contribuirá, certamente, para o desenvolvimento de novas formas de terapêutica, com vista a uma possível cura da alergia alimentar.

10. Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Ana Todo Bom e à Professora Doutora Anabela Mota Pinto, por toda a disponibilidade, orientação e apoio dados ao longo da realização deste trabalho. Por fim, à minha irmã, Filipa Flor de Lima, agradeço por toda a ajuda e incentivo constante.

11. Bibliografia

1. Mansouri M, Pourpak Z, Mozafari H, Abdollah Gorji F, Shokouhi Shoormasti R. Follow-up of the wheat allergy in children; consequences and outgrowing the allergy. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2012;11(2):157-63.
2. Wang J, Sampson HA. Food allergy. *J Clin Invest.* 2011;121(3):827-35.
3. Verma AK, Kumar S, Das M, Dwivedi PD. A comprehensive review of legume allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45(1):30-46.
4. Berin MC, Sampson HA. Mucosal immunology of food allergy. *Curr Biol.* 2013;23(9):R389-400.
5. Boettcher E, Crowe SE. Dietary proteins and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):728-36.
6. Land MH, Kim EH, Burks AW. Oral desensitization for food hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31(2):367-76, xi.
7. Chin S, Vickery BP. Pathogenesis of food allergy in the pediatric patient. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12(6):621-9.
8. Ishimura N, Furuta K, Sato S, Ishihara S, Kinoshita Y. Limited role of allergy testing in patients with eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(8):1306-13.
9. Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics.* 2009;124(6):1549-55.
10. Dalal I, Goldberg M, Katz Y. Sesame seed food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12(4):339-45.

11. Osterballe M, Mortz CG, Hansen TK, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in young adults. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(7):686-92.
12. Husain Z, Schwartz RA. Food allergy update: more than a peanut of a problem. *Int J Dermatol.* 2013;52(3):286-94.
13. Stutius LM, Sheehan WJ, Rangsithienchai P, Bharmanee A, Scott JE, Young MC, et al. Characterizing the relationship between sesame, coconut, and nut allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(8):1114-8.
14. Harrer A, Egger M, Gadermaier G, Erler A, Hauser M, Ferreira F, et al. Characterization of plant food allergens: an overview on physicochemical and immunological techniques. *Mol Nutr Food Res.* 2010;54(1):93-112.
15. Egger M, Hauser M, Mari A, Ferreira F, Gadermaier G. The role of lipid transfer proteins in allergic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010;10(5):326-35.
16. Iorio RA, Del Duca S, Calamelli E, Pula C, Lodolini M, Scamardella F, et al. Citrus allergy from pollen to clinical symptoms. *PLoS One.* 2013;8(1):e53680.
17. Hsu JT, Missmer SA, Young MC, Correia KF, Twarog FJ, Coughlin IB, et al. Prenatal food allergen exposures and odds of childhood peanut, tree nut, or sesame seed sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(5):391-6.
18. Mukaida K, Kusunoki T, Morimoto T, Yasumi T, Nishikomori R, Heike T, et al. The effect of past food avoidance due to allergic symptoms on the growth of children at school age. *Allergol Int.* 2010;59(4):369-74.
19. Ismail IH, Tang ML. Oral immunotherapy for the treatment of food allergy. *Isr Med Assoc J.* 2012;14(1):63-9.

20. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(8):992-1007.
21. Ben-Shoshan M, Harrington DW, Soller L, Fragapane J, Joseph L, St Pierre Y, et al. A population-based study on peanut, tree nut, fish, shellfish, and sesame allergy prevalence in Canada. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1327-35.
22. Ball H, Luyt D, Bravin K, Kirk K. Single nut or total nut avoidance in nut allergic children: outcome of nut challenges to guide exclusion diets. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(8):808-12.
23. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):668-76.e1-2.
24. Zhuang Y, Dreskin SC. Redefining the major peanut allergens. *Immunol Res*. 2013;55(1-3):125-34.
25. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1322-6.
26. Flores E, Cervera L, Sanz ML, Diaz-Perales A, Fernandez J. Plant food allergy in patients with pollinosis from the Mediterranean area. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;159(4):346-54.
27. Kotaniemi-Syrjanen A, Palosuo K, Jartti T, Kuitunen M, Pelkonen AS, Makela MJ. The prognosis of wheat hypersensitivity in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(2 Pt 2):e421-8.

28. Misra A, Prasad R, Das M, Dwivedi PD. Probing novel allergenic proteins of commonly consumed legumes. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2009;31(2):186-94.
29. Pascal M, Munoz-Cano R, Reina Z, Palacin A, Vilella R, Picado C, et al. Lipid transfer protein syndrome: clinical pattern, cofactor effect and profile of molecular sensitization to plant-foods and pollens. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(10):1529-39.
30. Jyonouchi H. Non-IgE mediated food allergy - update of recent progress in mucosal immunity. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2012;11(5):382-96.
31. Masilamani M, Commins S, Shreffler W. Determinants of food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012;32(1):11-33.
32. Nowak-Wegrzyn A, Fiocchi A. Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(3):234-7.
33. Ballmer-Weber BK, Hoffmann-Sommergruber K. Molecular diagnosis of fruit and vegetable allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(3):229-35.
34. Andersen MB, Hall S, Dragsted LO. Identification of european allergy patterns to the allergen families PR-10, LTP, and profilin from Rosaceae fruits. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;41(1):4-19.
35. Chen JL, Bahna SL. Spice allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107(3):191-9; quiz 9, 265.
36. Nicolaou N, Custovic A. Molecular diagnosis of peanut and legume allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(3):222-8.
37. Asero R, Pravettoni V. Anaphylaxis to plant-foods and pollen allergens in patients with lipid transfer protein syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(4):379-85.
38. Saiz J, Montealegre C, Marina ML, Garcia-Ruiz C. Peanut allergens: an overview. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2013;53(7):722-37.

39. Ebo DG, Verweij MM, Sabato V, Hagendorens MM, Bridts CH, De Clerck LS. Hazelnut allergy: a multi-faced condition with demographic and geographic characteristics. *Acta Clin Belg.* 2012;67(5):317-21.
40. Glaspole IN, de Leon MP, Prickett SR, O'Hehir RE, Rolland JM. Clinical allergy to hazelnut and peanut: identification of T cell cross-reactive allergens. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;155(4):345-54.
41. Noorbakhsh R, Mortazavi SA, Sankian M, Shahidi F, Tehrani M, Azad FJ, et al. Pistachio allergy-prevalence and in vitro cross-reactivity with other nuts. *Allergol Int.* 2011;60(4):425-32.
42. Savage JH, Kaeding AJ, Matsui EC, Wood RA. The natural history of soy allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(3):683-6.
43. Sanz ML, de Las Marinas MD, Fernandez J, Gamboa PM. Lupin allergy: a hidden killer in the home. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(10):1461-6.
44. Mauro M, Russello M, Incorvaia C, Gazzola G, Frati F, Moingeon P, et al. Birch-apple syndrome treated with birch pollen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;156(4):416-22.
45. Sorser SA, Barawi M, Hagglund K, Almojaned M, Lyons H. Eosinophilic esophagitis in children and adolescents: epidemiology, clinical presentation and seasonal variation. *J Gastroenterol.* 2013;48(1):81-5.
46. Weinbrand-Goichberg J, Segal I, Ovadia A, Levine A, Dalal I. Eosinophilic esophagitis: an immune-mediated esophageal disease. *Immunol Res.* 2013;56(2-3):249-60.
47. Allen KJ, Heine RG. Eosinophilic esophagitis: trials and tribulations. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(7):574-82.
48. Bischoff SC. Food allergy and eosinophilic gastroenteritis and colitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10(3):238-45.

49. Nowak-Wegrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(4):371-7.
50. Guibas GV, Tsabouri S, Makris M, Priftis KN. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Pitfalls in the diagnosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014.
51. Mehr S, Frith K, Campbell DE. Epidemiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(3):208-16.
52. Aziz I, Hadjivassiliou M, Sanders DS. Does gluten sensitivity in the absence of coeliac disease exist? *Bmj*. 2012;345:e7907.
53. Meresse B, Malamut G, Cerf-Bensussan N. Celiac disease: an immunological jigsaw. *Immunity*. 2012;36(6):907-19.